Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Stanford University Library DEC 11 1906

Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzogl. Badischen Ruprecht-Carls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt

von

Karl Kress,

Arzt aus Meiningen (Sachs.-Meiningen).

1905.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:	Referent:
Geh. Hofrat **Dr. von Rosthorn.**	Prof. **Dr. Gottlieb.**

Die in nachfolgendem mitgeteilten Untersuchungen schliessen sich unmittelbar an an die Arbeit von R. Magnus: „Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Darmgifte“, welche als V. Mitteilung über „Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren“ vor kurzem in Bd. 108 dieses Archivs erschienen ist. Die Resultate sind in jener Arbeit fast ausschliesslich am Dünndarm der Katze gewonnen worden, und es erschien daher notwendig, die Erfahrungen durch Versuche am Darm von Kaninchen und Hunden zu vervollständigen, da wir z. B. durch die Arbeiten von Bayliss und Starling — (The movements and innervation of the small intestine — Journ. of physiol. vol. 24 p. 99, 1899) — wissen, dass die Darmbewegungen bei verschiedenen Säugetieren gewisse charakteristische Unterschiede zeigen.

Daher habe ich dieselben Gifte (mit Ausnahme von Muskarin) wie Magnus verwendet und die Art ihrer Wirkung auf den Kaninchen- und Hundedarm in etwa 51 Einzelversuchen durch graphische Registrierung festzustellen versucht. Dabei wurden zumeist die Bewegungen der Längsmuskulatur aufgezeichnet, nur in der Minderzahl der Fälle die Ringsmuskelschreibung angewandt.

Dagegen habe ich darauf verzichten müssen, den Angriffspunkt der einzelnen Darmgifte in ähnlicher Weise wie Magnus zu ermitteln, welcher sie auf Präparate mit und ohne Auerbach'schen Plexus einwirken liess, da das Verfahren zur Trennung der nervösen Zentren von der Darmmuskulatur bei Hund und Kaninchen noch nicht ausgebildet ist.

Die Technik der Versuche ist ganz die gleiche wie die beim Katzendarm verwendete. Die Kaninchen wurden durch Nackenschlag

getötet, der Dünndarm in Ringer'scher Lösung unter Sauerstoffdurchleitung bei Körpertemperatur gehalten und die zu den Versuchen verwendeten Stücke jedesmal in 200 ccm Flüssigkeit untersucht, zu welcher die Gifte in Lösung dann vorsichtig zugesetzt wurden.

Die Hunde wurden durch Äther und Chloroform betäubt, ihnen dann der Darm entnommen und die Tiere aus der Karotis verblutet. Es stellte sich nämlich heraus, dass der Hundedarm in Ringer-scher Lösung oft nicht so lange frisch bleibt, als es für längere pharmakologische Versuche wünschenswert ist. Daher wurde meist das defibrinierte Blut der Tiere mit Ringer'scher Flüssigkeit verdünnt als Untersuchungsflüssigkeit verwendet.

Für alle übrigen Einzelheiten sei auf die Magnus'sche Arbeit verwiesen.

Untersucht wurden: Pilocarpinum hydrochloricum (Merck), Physostigminum salicylicum (Merck), Atropinum sulfuricum (Merck), Nikotin (Kahlbaum), Strophantin (Thoms), Suprareninum hydrochloricum (Höchst), Apocodeinum hydrochloricum (Merck) und Chlorbaryum.

Alle diese Substanzen wurden am Kaninchendarm geprüft, die meisten auch am Hunde, besonders, wenn sich Unterschiede zwischen Katze und Kaninchen herausgestellt hatten.

Das Allgemeinergebnis der Versuche war, dass die Gifte im grossen ganzen bei den drei Tierarten in gleicher Weise auf den Darm einwirken. Nur beim Nikotin ergaben sich charakteristische Unterschiede, und auch das antagonistische Verhalten der verschiedenen Gifte zeigte sich nicht als gleichartig.

Nach der gleichen Methode haben in neuester Zeit auch Kuliabko und Alexandrowitsch[1]) am Kaninchen und Ott[2]) an Katze und Kaninchen gearbeitet. Die Ergebnisse werden weiter unten berücksichtigt werden. Für alles übrige sei auf die eingehende Literaturübersicht von R. Magnus in den Ergebnissen der Physiologie Bd. II S. 637, 1903 verwiesen.

---

1) Kuliabko und Alexandrowitsch, Wirkung verschiedener Substanzen auf die automatische Bewegung des isolierten Warmblüterdarms. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 18 S. 277. 1904. (Vorl. Mitt.)

2) J. Ott, Intestinal Peristaltis. Action of different agents upon it. Contrib. from Physiol. laborat. of med. chir. College of Philadelphia 1905.

1. Pilokarpin.

Auf 1—5 cg Pilokarpin treten am Kaninchendarm die ausgesprochensten Erregungserscheinungen auf. In der Magnus'schen Arbeit ist auf S. 24 Fig. 13 davon schon ein Kurvenbeispiel gegeben: Einfaches Ansteigen des Tonus mit erhaltenen Pendelbewegungen nach 1 cg. (Vgl. auch unten Fig. 4.) Auf 5 cg kommt es meist zu so starker Kontraktion, dass die Pendelbewegungen mehr oder weniger verschwinden.

2. Physostigmin.

Auf 4 cg Physostigmin kommt es am Kaninchendarm zu äusserst heftiger Erregung, noch hochgradiger als bei der Katze nach der gleichen Dosis. Nachstehende Fig. 1 zeigt die heftige Kontraktion,

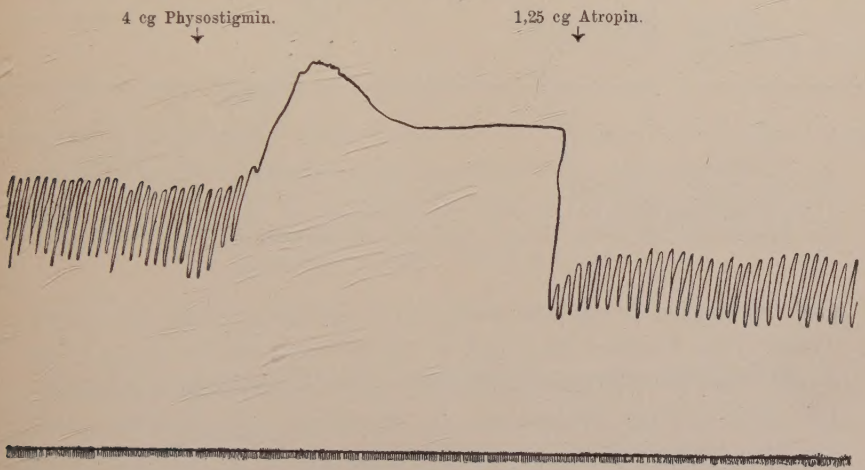

Fig. 1. Versuch 165 B. Kaninchendarm, Längsmuskelschreibung. Auf 4 cg Physostigmin sofortige Tonussteigerung. Auf 2,5 cg Atropin steiler Tonusfall und Wiederbeginn der Pendelbewegungen.

die mit einer „Nase" beginnt und zum Verschwinden der Pendelbewegungen führt. Letztere treten aber sofort wieder ein, nachdem durch eine kleine Atropindosis der Tonus wieder herabgesetzt ist. (Über die Atropinwirkung vgl. unten.)

3. Atropin.

Atropin ruft ebenso wie an der Katze auch am Kaninchen- und Hundedarm zuerst Erregung, dann Lähmung hervor. Die erregende Wirkung des Atropin hat bekanntlich Hagen am Kaninchen gefunden. Auch am isolierten, überlebenden Dünndarm dieses Tieres

ist die Erscheinung sehr deutlich und in der Mehrzahl der Fälle demonstrierbar. Nach 1,25 cg auf 200 Ringer's Lösung bekommt man die leichten Grade der Erregung, nach 5 cg ist sie am deutlichsten ausgesprochen. Nachstehende Fig. 2 gibt ein gutes Bild dieses Vorganges: Auf 1,25 cg Atropin Vergrösserung der vorher schwachen Bewegungen, nach weiteren 5 cg schöne Tonussteigerung,

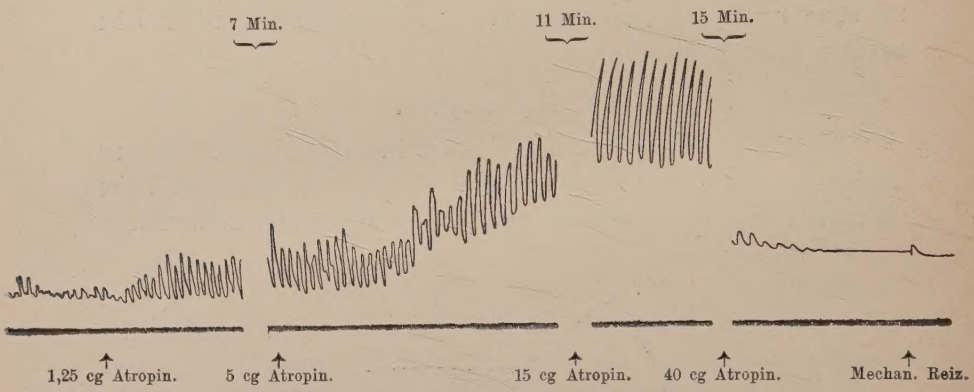

Fig. 2. Versuch 163 A. Kaninchendarm, Längsmuskelschreibung. Auf 1,25 cg Atropin Zunahme der vorher schwachen Pendelbewegungen, auf 6,25 cg und 21,25 cg Tonusanstieg und kräftige Pendelbewegungen, auf 61,25 cg Stillstand der Bewegungen bei tiefem Tonus, dabei ist die mechanische Erregbarkeit noch schwach erhalten. (Auf 1/2 verkleinert.)

nach im ganzen 21 cg sehr ausgiebige Pendelbewegungen bei hohem Tonus, dann Absinken und nach 60 cg Stillstand der Bewegungen im Zustand der Erschlaffung, wobei zunächst die mechanische Erregbarkeit noch schwach erhalten ist. Im allgemeinen gilt die Regel, dass die Atropinerregung um so deutlicher hervortritt, je schwächer vorher die Normalbewegung des Darmes war. Das Gleiche gilt für den Hundedarm. Hier liegt die erregende Dosis etwa bei 5,0 bis 7,5 cg. Präparate, welche vorher keine sichtbaren Bewegungen erkennen liessen, zeigen nach Atropin schöne Pendelbewegungen. Fig. 3 diene als Beispiel.

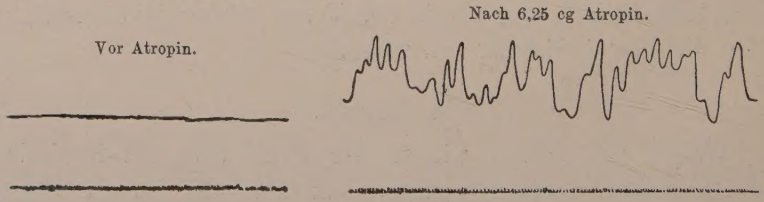

Fig. 3. Versuch 176 B. Hundedarm, Längsmuskelschreibung. Auf 6,25 cg Atropin treten an dem vorher stillstehenden Darm lebhafte Pendelbewegungen auf.

Die lähmende Wirkung des Atropins tritt, wie bei der Katze, erst nach beträchtlich höheren Dosen ein. Fig. 2 zeigte den Stillstand nach 60 cg, doch erfolgt schon nach 25—30 cg bei Kaninchen und Hunden oft beträchtliche Abnahme der Darmbewegungen.

Ganz ausserhalb des Bereiches dieser lähmenden Wirkung liegen nun die Dosen, welche den durch Pilokarpin oder auch Physostigmin gesteigerten Tonus herabsetzen. Nach Pilokarpin reichen dazu schon 0,6 cg hin (Fig. 4), bei Physostigmin genügen 1,25 cg

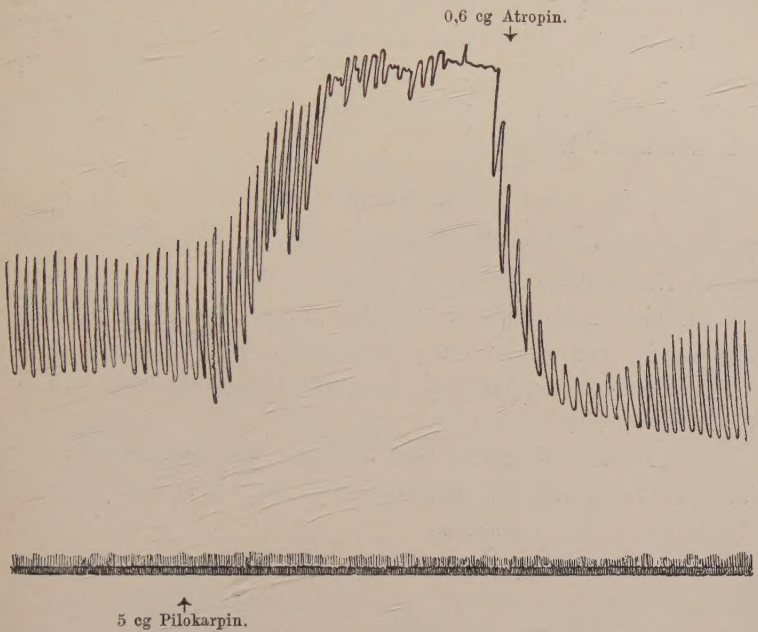

Fig. 4. Versuch 167 B. Kaninchendarm, Längsmuskelschreibung. Auf 5 cg Pilokarpin starke Erregung, welche durch 0,6 cg Atropin prompt beseitigt wird.

(vgl. oben Fig. 1), während 0,6 cg noch fast unwirksam sind. Das sind alles Atropinmengen, welche am normalen Präparat gerade eben geringe Erregung oder überhaupt keine nachweisbare Wirkung, keinesfalls aber Lähmung hervorrufen. Es ergibt sich also beim Kaninchen im Prinzip das Gleiche wie bei der Katze, nur mit dem Unterschied, dass auch die Physostigminerregung durch sicher nicht lähmende Dosen aufgehoben wird, während bei der Katze dazu etwas grössere Mengen nötig waren.

Nach vorheriger schwacher Atropinvergiftung (1,25—5 cg) gelingt es meist weder mit Pilokarpin, noch mit Physostigmin irgendwelche Erregungserscheinungen zu bekommen. Nur in einem Falle

sah ich nach 4 cg Atropin noch eine erregende Wirkung von 4 cg Physostigmin. Es bestehen also beim Kaninchendarm keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Physostigmin und Pilokarpin in ihrem Verhalten gegenüber dem Atropin, so dass sich hieraus keine Schlüsse über einen etwaigen verschiedenen Angriffspunkt beider Gifte herleiten lassen.

Wie bei der Katze besitzen also kleine Dosen Atropin eine doppelte Wirkung; die Darmbewegungen zu erregen, besonders wenn sie vorher schwach sind, und anderseits den durch gewisse Gifte (Pilokarpin, Physostigmin, „Apozin" [Kuliabko und Alexandrowitsch]) gesteigerten Tonus herabzusetzen. Erst sehr viel grössere Dosen führen zur Lähmung.

4. Nikotin.

Die charakteristische Wirkung des Nikotins am isolierten Dünndarm der Katze ist eine starke, vorübergehende Hemmung, an welche sich dann eine nicht sehr hochgradige Erregung anschliesst. Beim Kaninchen ist der Effekt der umgekehrte: Die Erregung ist das hervorstechendste Symptom und die anfängliche Hemmung tritt ganz zurück.

Die erregende Wirkung des Nikotins am Kaninchendarm ist bekanntlich von Nasse beschrieben, von Salvioli und neuerdings

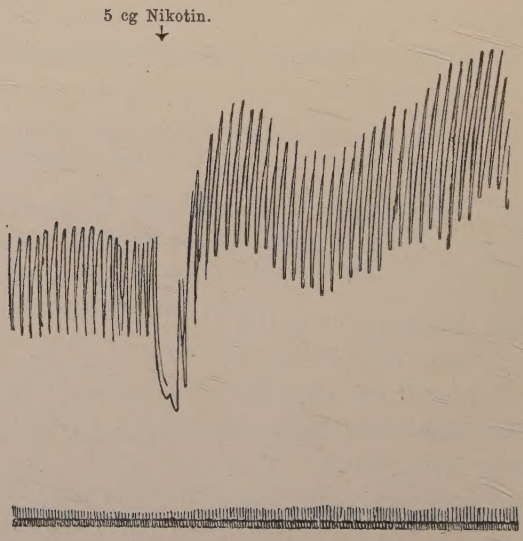

Fig. 5. Versuch 169 A. Kaninchendarm seit 14 Minuten unter dem Einfluss von 1,25 cg Atropin, Längsmuskelschreibung. Auf 5 cg Nikotin erfolgt kurze Hemmung mit anschliessender Erregung.

von Ott auch am isolierten Dünndarm gefunden worden. Die erregenden Dosen liegen zwischen 1 und 20 cg auf 200 Ringer's Lösung, besonders sind die grösseren Dosen wirksam. In einer Flüssigkeit, welche schon stark nach Nikotin riecht, kann der Darm noch lange äusserst lebhafte Bewegungen ausführen. Trotzdem besteht kein prinzipieller Gegensatz zum Katzendarm. Es zeigt sich nämlich auch am Kaninchendarm in fast allen Fällen, dass der Erregung eine geringe und kurzdauernde, aber deutliche Hemmung vorhergeht, welche meist nur die Dauer von ein oder zwei Pendelbewegungen besitzt. Fig. 5 gibt ein charakteristisches Beispiel: Auf 5 cg Nikotin erfolgt zuerst vorübergehende Erschlaffung, an welche sich dann starke Tonussteigerung anschliesst. In anderen Fällen macht sich die Hemmung nur dadurch bemerkbar, dass eine Pendelbewegung erniedrigt ist; aber nur in seltenen Fällen wird sie ganz vermisst. Sie tritt nur bei der ersten Zufuhr von Nikotin ein, nicht bei wiederholten Gaben.

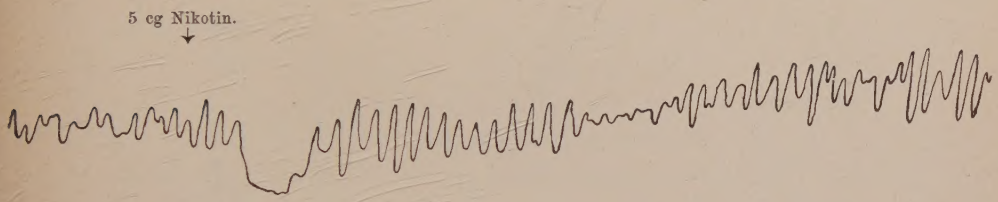

Fig. 6. Versuch 177 C. Hundedarm seit 22 Minuten unter dem Einfluss von 2,5 cg Atropin auf 400 Blut Ringer-Mischung, Längsmuskelschreibung. Auf 5 cg Nikotin kurze Hemmung mit anschliessender Erregung.

Beim Hundedarm tritt die Hemmung noch mehr zurück. Hier habe ich sie eigentlich nur ein einziges Mal beobachten können. Fig. 6 gibt den betreffenden Versuch wieder, in welchem auf 5 cg Nikotin deutliche kurze Hemmung erfolgt, an welche sich dann eine leichte Erregung anschliesst. In sieben anderen Fällen kam es gleich zur Erregung, wovon Fig. 4 ein Beispiel veranschaulicht.

Es muss daher die von Bayliss und Starling nach Nikotin beobachtete Hemmung, welche bei Hunden mit durchschnittenen Splanchnicis auf intravenöse Injektion eintritt, in Übereinstimmung mit den Autoren, allein auf Erregung der sympathischen Ganglien bezogen werden, während bei Katzen die periphere Hemmung in

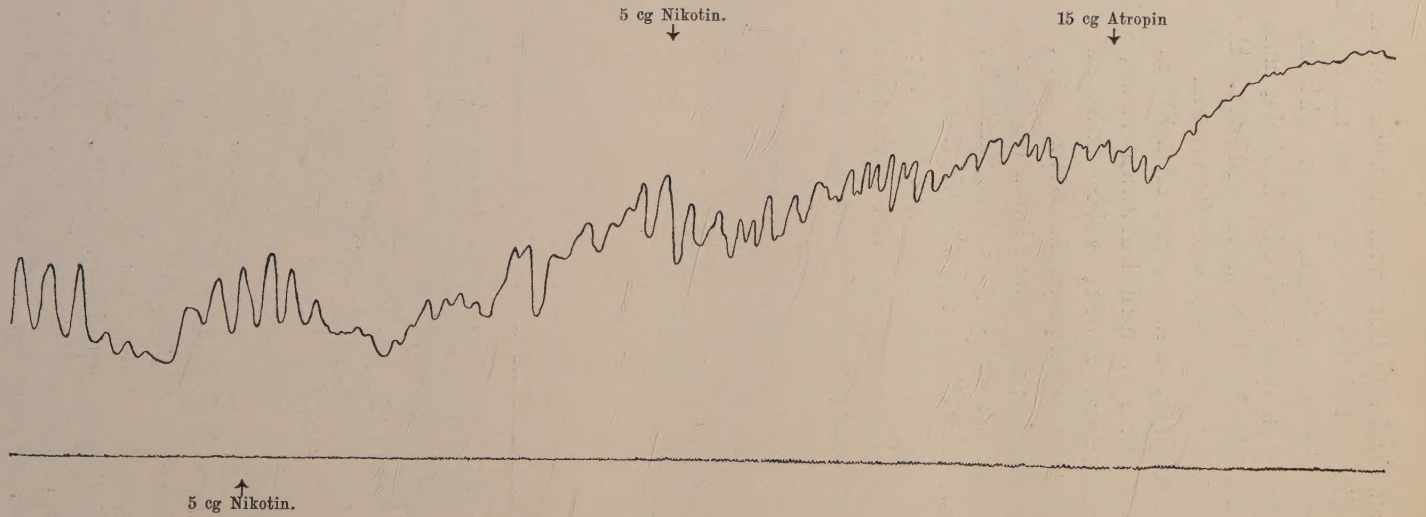

Fig. 7. Versuch 180 A. Hundedarm, Längsmuskelschreibung. Auf 5 + 5 cg Nikotin Erregung ohne deutliche vorhergehende Hemmung. Auf 15 cg Atropin kein Absinken des Tonus.

der Darmwand dabei auch mitspielt. Erst sehr grosse Dosen Nikotin (50 cg) führen bei Hunden zur schnellen Lähmung.

Vorherige Behandlung mit kleinen Atropindosen (1,25 cg) vermag beim Kaninchendarm die Wirkung nachher gegebenen Nikotins nicht zu verhindern (Fig. 5). Dagegen tritt auf 20 cg Nikotin nach vorheriger Gabe von 4 cg Atropin keine Erregung mehr ein; es kommt zu rascher Lähmung, gerade wie beim Katzendarm (s. Fig. 8). Beim Hunde dagegen war nach 5 cg Atropin durch 5 cg Nikotin noch eine erregende Wirkung zu erzielen.

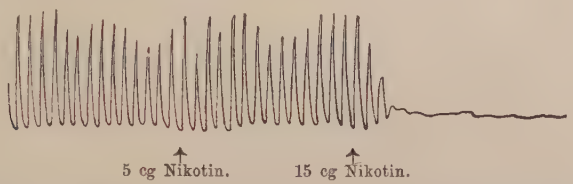

Fig. 8. Versuch 169 B. Kaninchendarm seit 13 Minuten unter dem Einfluss von 4 cg Atropin, Längsmuskelschreibung. Auf 20 cg Nikotin rasche Lähmung.

Eine vorhandene, ausgesprochene Nikotinerregung lässt sich weder am isolierten Kaninchen- noch Hundedünndarm durch nachherige Zufuhr kleiner Atropingaben in ähnlich prompter Weise beseitigen wie die Pilokarpin- oder Physostigminerregung.

Beim Hund sind selbst grosse Dosen Atropin (15—45 cg) ohne diesen Effekt (vgl. Fig. 7); beim Kaninchendarm kommt es nach grösseren Atropindosen höchstens zu einer geringen Tonusverminderung, nie aber zu dem charakteristisch steilen Absturz der Kurve wie nach Pilokarpin usw. . . . . Es ist also ein Antagonismus zwischen Nikotin und Atropin, der dem Pilokarpin-Atropinantagonismus entspräche, am isolierten Darm nicht vorhanden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass am isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden im Gegensatz zu den Befunden am Katzendarm die erregende Wirkung des Nikotins überwiegt, während die das Bild bei der Katze beherrschende Anfangshemmung beim Kaninchen nur sehr kurz eintritt und beim Hunde meist gar nicht zu beobachten ist. Atropin ist nicht als ein wahrer Antagonist gegen die periphere Darmwandwirkung des Nikotins zu betrachten.

5. Strophantin.

Die erregende Wirkung des Strophantin lässt sich bei Kaninchen und Hunden in derselben deutlichen Weise nachweisen wie bei der

Katze. Nur empfiehlt es sich, die Dosen etwas höher zu nehmen: 0,2—0,4 mg bei der Katze, 0,4—2,0 mg beim Hund, 2—5 mg beim Kaninchen. Die Kurven ähneln den vom Katzendarm erhaltenen: Es kommt zur Vergrösserung der Pendelbewegungen, zu hochgradiger Zunahme des Tonus, zum systolischen Stillstand. Durch 4 cg Atropin wird der durch Strophantin gesteigerte Tonus nicht aufgehoben, nur ein leichtes Absinken der Kurve erfolgt. Fig. 9 gibt ein Beispiel vom Kaninchendarm.

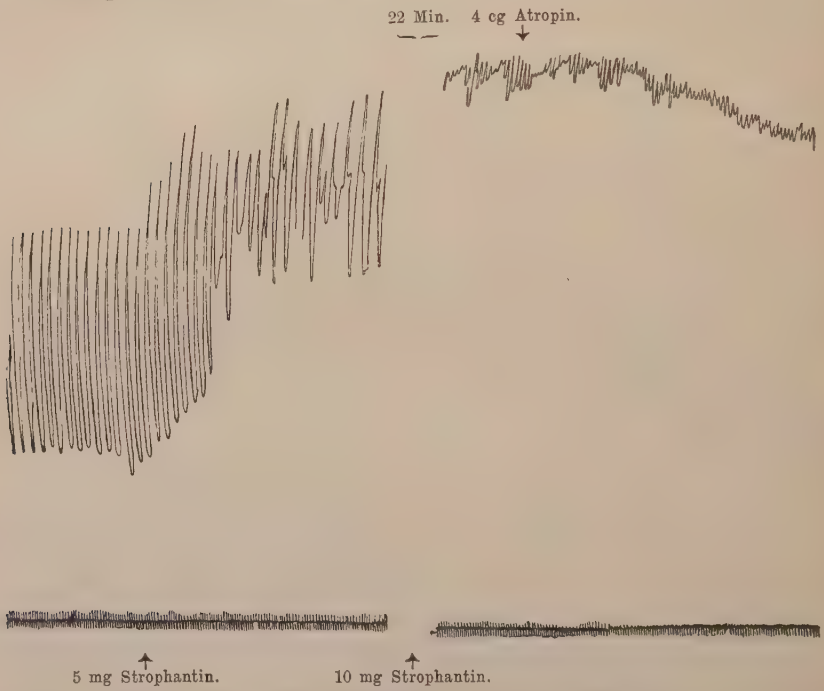

Fig. 9. Versuch 170 C. Kaninchendarm, Längsmuskelschreibung. Auf 5 mg Strophantin (Thoms) Erregung, welche nach 15 mg hochgradig wird und durch 4 cg Atropin nur wenig beeinflusst wird.

6. Suprarenin.

Durch Suprarenin wird ebenso wie bei der Katze auch beim Kaninchen und Hunde Hemmung der Darmbewegung hervorgerufen. $^1/_{100}$ mg bewirkt beim Kaninchen Absinken des Tonus bei erhaltenen Pendelbewegungen, $^1/_{10}$ mg völligen Stillstand der Bewegungen im Zustande maximalster Erschlaffung, der einige Zeit andauert, worauf allmählich wieder Bewegungen bis zur alten Stärke einsetzen. Auch nach vorheriger Applikation von Atropin, Nikotin und Strophantin tritt die Suprareninhemmung stets ein.

7. Apokodein.

Fig. 10 zeigt, dass am isolierten Kaninchendarm auf 1/4 cg Apokodein zuerst Erregung, schliesslich völliger Stillstand der Bewegung auftritt. Es ergibt sich also dasselbe wie bei der Katze, dass die Anfangswirkung des Apokodein eine Erregung ist, und dass man zur Erklärung der Abführwirkung nicht den Fortfall einer splanchnischen Hemmung heranzuziehen braucht. Dieselbe beruht vielmehr auf der direkten Darmwandwirkung des Giftes.

Fig. 10. Versuch 173 A. Kaninchendarm, Längsmuskelschreibung. Auf 1/4 cg Apokodein zuerst deutliche Erregung, dann Lähmung.

8. Chlorbaryum.

Der Baryt stellt auch am Kaninchen- und Hundedarm das stärkste Erregungsmittel für die Darmbewegungen dar. Er führt selbst in relativ kleinen Dosen zu maximaler Dauerkontraktion mit Erlöschen der Pendelbewegungen, zu richtigem systolischen Stillstand. Schlingen, die keine Spontanbewegungen zeigen, reagieren noch auf Baryt, selbst wenn andere erregende Gifte unwirksam blieben. Selbst nach Lähmung des Darmes durch Atropin (25 cg beim Kaninchen) und Nikotin (50 cg beim Hund) wird durch $BaCl_2$ noch eine hochgradige Kontraktion ausgelöst; sogar während der Suprareninhemmung bleibt Baryt wirksam. Umgekehrt wird die Barytkontraktion weder durch 4 cg Atropin, noch durch 1 mg Suprarenin aufgehoben. Die Dosierung ist dieselbe wie bei der Katze (0,2 g auf 200 ccm Ringer's Lösung).

Zusammenfassung.

Das Hauptresultat dieser Arbeit ist, dass sich der isolierte überlebende Dünndarm von Hund, Katze und Kaninchen den untersuchten Giften gegenüber im wesentlichen gleichartig verhält.

Die gefundenen Unterschiede wie beim Nikotin und dem antagonistischen Verhalten einzelner Erregungsmittel gegen Atropin sind mehr graduelle als qualitative.

Vor allem sind die Formen, in denen der isolierte Darm auf verschiedene Gifte reagiert, bei den drei Tierarten prinzipiell die gleichen, und zwar:

1. Erregung und Tonuszunahme;
2. Lähmung bei hohem und niederem Tonus;
3. vorübergehende Hemmung der Spontanbewegungen;
4. Tonusaufhebung mit und ohne Stillstand der Bewegungen bei vorher durch Erregungsmittel gesteigertem Tonus;
5. Aufhebung der peristaltischen Reflexe bei Erhaltenbleiben der Pendelbewegungen — darüber fehlen mir eigene Erfahrungen, doch beschreiben Bayliss und Starling dieselbe beim Hunde nach Nikotin und Kokain. Nur die
6. Regularisierung ist beim Hunde- und Kaninchendarm keine so regelmässige Erscheinung wie bei der Katze; beim Kaninchen schon deshalb, weil hier in der Norm die Pendelbewegungen äusserst regelmässig sind und grössere Tonusschwankungen ganz fehlen.

Über den Angriffspunkt der verschiedenen Gifte habe ich bei den beiden Tierarten wegen des Mangels physiologischer Vorarbeiten keine eigenen Experimente anstellen können; doch ist die Annahme wohl gerechtfertigt, dass bei der Gleichartigkeit der pharmakologischen Wirkung die untersuchten Substanzen bei Hund und Kaninchen auch den gleichen Angriffspunkt haben wie bei der Katze.

Die Resultate der Untersuchung sind kurz folgende:

Die untersuchten Gifte wirken auf den isolierten, überlebenden Dünndarm des Kaninchens und des Hundes im allgemeinen in derselben Weise wie auf den Katzendarm. Nur in folgenden Punkten ergaben sich Unterschiede:

1. Nikotin bewirkt zuerst Hemmung, dann Erregung; Lähmung tritt erst nach enorm hohen Dosen auf. Bei der Katze ist die Hemmung sehr ausgesprochen, die Erregung gering; beim Kaninchen die Hemmung kurz und schwach, die Erregung hochgradig; beim Hund fehlt die Hemmung in weitaus den meisten Fällen ganz.

2. Nach kleinen Atropindosen ist bei der Katze, nicht aber beim Kaninchen und Hund die Nikotinhemmung mit nachfolgender Erregung aufgehoben. Die Nikotinerregung wird beim Kaninchen kaum, beim Hund überhaupt nicht durch nachher gegebenes Atropin beeinflusst.

3. Zur Aufhebung der Physostigminerregung sind beim Kaninchen schon kleine, bei der Katze erst grössere Mengen Atropin wirksam.

4. Am vorher atropinisierten Darm wirken bei der Katze Pilokarpin und Physostigmin anfangs noch gut, nach Beginn der Atropinlähmung aber nicht mehr. Beim Kaninchen wird die Wirkung dieser Erregungsmittel am atropinisierten Darm (besonders des Pilokarpins) dagegen schon weit früher aufgehoben.

Lebenslauf.

Ich, Karl Ludwig Kress, wurde am 24. Februar 1878 als Sohn des 1896 verstorbenen Privatiers, früheren Gastwirts Friedrich Kress und dessen Ehefrau Ida geb. Wiegand in Meiningen (Herzogtum Sachsen-Meiningen) geboren. Ich besuchte in meiner Heimatstadt die städtische Bürgerschule und das Gymnasium Bernhardinum. Im Sommer 1899 wurde ich an der Universität Heidelberg als Student der Medizin inskribiert. Die vorklinischen Semester studierte ich in Heidelberg und Freiburg, woselbst ich die ärztliche Vorprüfung beendete. Die klinischen Semester studierte ich in Freiburg, Berlin und Heidelberg, wo ich am 1. Mai 1905 die medizinische Staatsprüfung vollendete.

Pierer'sche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.